Rec'd PCT/PTO 04 MAY 2005

PCT/EP2003/011529

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 2002/112	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/EP2003/011529	International filing date (*day/month/year*) 17 October 2003 (17.10.2003)	Priority date (*day/month/year*) 08 November 2002 (08.11.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 9/00		
Applicant LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

   ☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

   These annexes consist of a total of 2 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

   - I ☒ Basis of the report
   - II ☐ Priority
   - III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
   - IV ☐ Lack of unity of invention
   - V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
   - VI ☐ Certain documents cited
   - VII ☐ Certain defects in the international application
   - VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
30 April 2004 (30.04.2004)	18 March 2005 (18.03.2005)
Name and mailing address of the IPEA/EP Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP2003/011529

I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:*

☐ the international application as originally filed

☒ the description:

pages 1-6, as originally filed

pages _____, filed with the demand

pages _____, filed with the letter of _____

☒ the claims:

pages 1-12, as originally filed

pages _____, as amended (together with any statement under Article 19

pages _____, filed with the demand

pages _____, filed with the letter of _____

☐ the drawings:

pages _____, as originally filed

pages _____, filed with the demand

pages _____, filed with the letter of _____

☐ the sequence listing part of the description:

pages _____, as originally filed

pages _____, filed with the demand

pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.
These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).

☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).

☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

☐ the description, pages _____

☐ the claims, Nos. _____

☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* *Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).*

** *Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.*

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-12	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-12	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-12	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

1) Reference is made to the following documents:
The numbering of documents D1-D7 cited in the present report is based on the documents cited in the search report. This numbering will also be used in further proceedings. In particular, unless otherwise stated, the cited passages of the respective documents should be taken into account.

2) Novelty and inventive step (PCT Article 33(2) and (3))

2a) The subject matter of independent claims 1 and 2 is novel since none of the cited documents describes a transmucosal form of administration containing a mixture of a phosphatidyl choline wherein the fatty acid groups are at least 90% saturated.
In particular, D1 or D5 describes or suggests a transmucosal form of administration containing lecithin or eilecithin (see D1: claims 1 and 20; D5: column 2, line 39, claims 1-2). Standard commercial lecithin normally contains approximately the same amounts of saturated and unsaturated fatty acids. However, neither D1 or D5 nor any of the other documents suggests that the phosphatidyl cholines

employed are hydrated (conversion of the unsaturated fatty acids into saturated fatty acids), or that phosphatidyl cholines containing at least 90% saturated fatty acids are used. The claims are therefore novel over the prior art.

2b) The problem addressed by the present invention can be considered as the following: the provision of a transmucosal form of administration characterised by a low degree of solubility within the oral cavity and a quick and constant release of the agent over a longer period of time.

The solution proposed by the applicant is the use of a **phosphatidyl choline in which the fatty acids are at least 90% saturated.**

Since there is no evidence that the problem is solved by the above-mentioned phosphatidyl choline, the subject matter of the present application does not involve an inventive step.

In order for an inventive step to be acknowledged, the applicant is requested to **provide evidence** that the desired effects (lower solubility, quick but long release of agent) are based on this technical feature. The mere assertion that this is so is insufficient.

For example, the applicant could show that a phosphatidyl fraction in which the fatty acids are **only 80%** saturated will not solve the problem, whereas a phosphatidyl fraction in which the fatty acids are **90% saturated** will bring about the desired effects in the transmucosal form of administration.

The applicant's attention is drawn here to the fact that it also appears that the use of a **copolymer of the maleic acid with an alkyl vinyl ether** is an **essential feature** for solving the problem.

In the absence of evidence for the desired effects, it is not possible to acknowledge an inventive step (problem not solved) and the proposed solution is considered an obvious alternative (e.g. with respect to D1 or D5), because it appears that it is only a routine task that a person skilled in the art would carry out so as to differentiate it from the prior art.

For the regional phase:

3) Details relating to the subject matter of the invention (e.g. further details concerning the advantages of the invention or the problem of interest) but which have **no basis in the original documents, can only be mentioned in the letter of response**, but **cannot be included in the application** (PCT Article 34(2)(b)).

4) The applicant's attention is drawn to the fact that the application may not be amended in such a way that its subject matter goes beyond the content of the application as originally filed.

So as to facilitate the examination of amended application documents with respect to PCT Article 34(2)(b), the applicant is requested to indicate clearly the amendments made, whether additions, replacements or deletions, and to indicate the

passages in the originally filed application on which these amendments are based (see also PCT Rule 66.8(a)).

If desired, these details can be given in hand-written form on copies of the respective parts of the original application.

Rec'd PCT/PTO 0 4 MAY 2005

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

REC'D 21 MAR 2005
WIPO PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts LTS 2002/112	**WEITERES VORGEHEN** siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/11529	Internationales Anmeldedatum *(Tag/Monat/Jahr)* 17.10.2003	Prioritätsdatum *(Tag/Monat/Jahr)* 08.11.2002
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K9/00		
Anmelder LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG et al.		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.

2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

   ☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

   Diese Anlagen umfassen insgesamt 2 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

   - I ☒ Grundlage des Bescheids
   - II ☐ Priorität
   - III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
   - IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
   - V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
   - VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
   - VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
   - VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags	Datum der Fertigstellung dieses Berichts
30.04.2004	18.03.2005
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Luangkhot, N Tel. +49 89 2399-7857

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/11529

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung *(Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17))*:

Beschreibung, Seiten

1-6 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-12 eingegangen am 28.02.2005 mit Telefax

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um:

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja:	Ansprüche	1-12
	Nein:	Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (IS)	Ja:	Ansprüche	
	Nein:	Ansprüche	1-12
Gewerbliche Anwendbarkeit (IA)	Ja:	Ansprüche:	1-12
	Nein:	Ansprüche:	

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

Zu Punkt V

Begründete Feststellung hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1) Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:
Die Numerierung der im vorliegenden Bescheid genannten Dokumente, D1-D7, beruht auf den im Recherchenbericht zitierten Dokumenten. Diese Numerierung wird auch im weiteren Verfahren beibehalten. Insbesondere sind, soweit nicht anders vermerkt, die zitierten Textstellen der jeweiligen Dokumente zu berücksichtigen.

2) Neuheit und erfinderische Tätigkeit (Art. 33(2) und (3) PCT)

2a) Der Gegenstand der unabhängigen Ansprüche 1und 2 ist neu denn kein der zitierten Dokumenten beschreibt ein transmukosale Darreichungsform enthaltend einer Mischung aus einer Phosphatidylcholin, worin die Fettsäurereste zu mindestens 90% gesättigt sind.
Insbesondere D1 oder D5 beschreibt oder legt eine transmucosale Darreichungsform enthaltend Lecithin oder Eilecithin nahe (siehe D1: Ansprüche 1 und 20; D5: Sp.2 Z.39, Ansprüche 1-2). Ein herkömmliches kommerzielles Lecithin enthält normalerweise annähernd gleiche Mengen an gesättigten wie ungesättigten Fettsäuren. Jedoch weder in D1 oder D5, noch in den anderen Dokumenten wird ein Hinweis darauf gefunden, dass die eingesetzten Phosphatidylcholine hydriert sind (Umwandlung der ungesättigten Fettsäuren in gesättigte Fettsäuren), noch dass Phosphatiylcholine, enthaltend mindestens 90% an gesättigten Fettsäuren, eingesetzt werden. Somit sind die Ansprüche neu gegenüber dem Stand der Technik.

2b) Die mit der vorliegenden Erfindung zu lösende Aufgabe wird darin gesehen: Wie kann man, eine transmucosale Darreichungsform, welche sich durch eine geringe Löslichkeit innerhalb der Mundhöhle und eine rasche und über einen längeren Zeitraum konstante Wirkstoffabgabe auszeichnet, bereitstellen.

Die vom Anmelder vorgeschlagene Lösung ist die Verwendung von einer **Phosphatidylcholin, worin die Fettsäure zu mindestens 90% gesättigt sind.**

Da es kein Beweis vorliegt, daß das Problem mit der obengenannten Phosphatidylcholin **gelöst ist**, beruht der Gegenstand der vorliegenden Anmeldung auf keine erfinderische Tätigkeit.

Damit die erfinderische Tätigkeit anerkannt wird, ist der Anmelder gebetet, **Beweis vorzuliegen**, daß die erwünschte Effekte (geringere Löslichkeit, rasche aber lange Wirkstoffabgabe) auf diese technische Merkmale zurückzuführen sind. Die Behauptung alleine ist nicht ausreichend.

Zum Beispiel könnte der Anmelder zeigen, daß eine Phosphatidylfraktion, worin die Fettsäure **von nur bei 80%** gesättigt sind, wird das Problem nicht lösen, wobei eine Phosphatidylfraktion, worin die Fettsäure **bei 90% gesättigt** sind, wird die erwünschte Effekte an die transmucosale Darreichungsform verleihen.

Hiermit ist der Anmelder darauf hingewiesen, daß es außerdem scheint, daß die Verwendung von einem **Copolymer der Maleinsäure mit einem Alkylvinylether**, ein **wesentliche Merkmal ist**, damit das Problem gelöst wird.

Solange kein Beweis für die erwünschte Effekte vorliegen, kann keine erfinderisch Tätigkeit anerkannt werden (Problem not solved) und die vorgeschlagene Lösung wird als nahe liegende Alternative (z.B. gegenüber D1 oder D5) betrachtet, denn es scheint, dass es sich nur um eine Routinearbeit handelt, die der Fachmann erledigen wird, damit es vom Stand der Technik unterscheidet.

Für die regionale Phase:

3) Angaben, die zwar den Gegenstand der Erfindung betreffen (z. B. weitere Einzelheiten bezüglich der Vorteile der Erfindung oder der zu lösenden Aufgabe), aber **keine Grundlage in den ursprünglichen Unterlagen haben, können nur im Antwortschreiben erwähnt**, aber **nicht in die Anmeldung** aufgenommen werden (Artikel 34(2)b) PCT).

4) Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß die Anmeldung nicht in der Weise abgeändert werden darf, daß ihr Gegenstand über den Inhalt der Anmeldung in der

ursprünglich eingereichten Fassung hinausgeht.

Um die Prüfung von geänderten Anmeldungsunterlagen im Hinblick auf Artikel 34(2) b) PCT zu erleichtern, wird der Anmelder gebeten, die durchgeführten Änderungen, unabhängig davon, ob es sich um Änderungen durch Hinzufügen, Ersetzen oder Streichen handelt, deutlich aufzuzeigen und anzugeben, auf welche Stellen in der ursprünglich eingereichten Anmeldung sich diese Änderungen stützen (siehe auch Regel 66.8 a) PCT).
Gegebenenfalls können diese Angaben in handschriftlicher Form auf Kopien der betreffenden Teile der ursprünglichen Anmeldung erfolgen.

Patentansprüche

1. Flächenförmige transmucosale pharmazeutische Darreichur gsform, dadurch gekennzeichnet, dass sie besteht aus einer festen Lösung des Wirkstoffes in einer Phosphatidylcholinfraktion, worin die Fettsäurereste zu mindestens 90 % gesättigt sind, und gegebenenfalls weiteren pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und Zusatzstoffen.

2. Flächenförmige transmucosale pharmazeutische Darreichur gsform, dadurch gekennzeichnet, dass sie besteht aus einer festen Lösung des Wirkstoffes aus einer Mischung einer Phosphatidylcholinfraktion, worin die Fettsäurereste zu mindestens 90 % gesättigt sind, und einem Copolymer der Maleinsäure mit einem Alkylvinylether und gegebenenfalls weiteren pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und Zusatzstoffen.

3. Darreichungsform nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie mindestens 80 Gew.-% der Phosphatidylcholinfraktion enthält.

4. Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass sie Polyvinylpyrrolidon als Zusatzstoff enthält.

5. Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff zur Behandlung des Missbrauchs von Suchtmitteln, sowie der Abhängigkeit von diesen geeignet ist.

6. Darreichungsform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff ein kondensiertes Indolderivat und/oder dessen Säureadditionssalz darstellt.

7. Darreichungsform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff 7-Azabicyclo(2.2.1)-heptan, 7-Azabicyclo(2.2.1)-hepten und/oder ein Derivat dieser Verbir dung darstellt.

8. Darreichungsform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff Ebibatidin und/oder ein Derivat diese Verbindung darstellt.

9. Darreichungsform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff ein Benzyliden- und Cinnamyliden-Annabasiene oder ein Derivat dieser Verbindung darstellt.

10. Darreichungsform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff aus der Gruppe der Verbindungen Mecamylamin, Hypericin, CP-52655 und Buproprion und/oder einem ihrer Derivate ausgewählt ist.

11. Darreichungsform nach einem oder mehreren der Ansprüche1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff aus der Gruppe der Oxazolidinone-Derivate und der Befloxatone ausgewählt ist.

12. Darreichungsform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff der Cannabinoid Receptor (CB 1) Antagonist SR 141716 ist.